UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

Année 1973

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Patrice CORET

né le 9 janvier 1947 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

UTILISATION DE L'ASSOCIATION TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS A COLIBACILLES ENTERO-PATHOGENES DU NOURRISSON

A propos de 30 observations

Président : M. MANDE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0015

UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

Année 1973

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Patrice CORET

né le 9 janvier 1947 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

UTILISATION DE L'ASSOCIATION TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS A COLIBACILLES ENTERO-PATHOGENES DU NOURRISSON

A propos de 30 observations

Président : M. MANDE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

qui ont su m'entourer de toute leur affection et qui par leurs efforts m'ont permis d'acquérir la formation nécessaire à mon métier.

A MA FAMILLE, A MES AMIS

et tout particulièrement à mes GRANDS PARENTS qui n'ont pas manqué de me prodiguer à tout moment leur bienveillante affection.

A MA FEMME, A MON FILS, A MES FUTURS ENFANTS
à qui va toute ma tendresse et que j'associe
au désir de bien exercer ma profession.

AU PROFESSEUR MANDE,
qui a bien voulu présider cette Thèse.
Qu'il en soit remercié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

à qui va ma gratitude pour l'enseignement reçu sous leur égide.

Le Professeur TRICOT

Le Docteur RYCKWAERT qui par ses conseils et son sens pédagogique m'a donné le courage de persévérer dans la voie que j'avais choisie.

Le Professeur LAMOTTE

Le Professeur PERROTIN

Le Docteur RENE auprès duquel j'ai pu apprécier les grandeurs et les servitudes du métier de Chirurgien, que je remercie par ailleurs pour sa sollicitude et ses encouragements.

Le Professeur JEAN BERNARD dans le service duquel j'ai pu apprécier tout l'espoir que peut apporter la recherche médicale.

Le Docteur GOUDAL à qui je dois mes premières véritables responsabilités auprès des malades.

Le Docteur ELIACHAR qui m'a permis d'avoir une idée juste de la Pédiatrie et à qui je dois le sujet de ce travail. Qu'il en soit remercié.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - PRESENTATION DU PRODUIT

III - RAPPEL SUR LES GASTRO-ENTERITES INFANTILES A COLIBACILLES

A - Leur fréquence

B - La bactériologie

C - L'épidémiologie

D - Les aspects cliniques

E - Le traitement

1 - La prophylaxie

2 - Le traitement curatif

IV - UTILISATION DU PRODUIT

A - Matériel d'étude

B - Administration du produit

C - Activité in vitro

D - Résultats

E - Tolérance

V - CONCLUSIONS.

I - INTRODUCTION

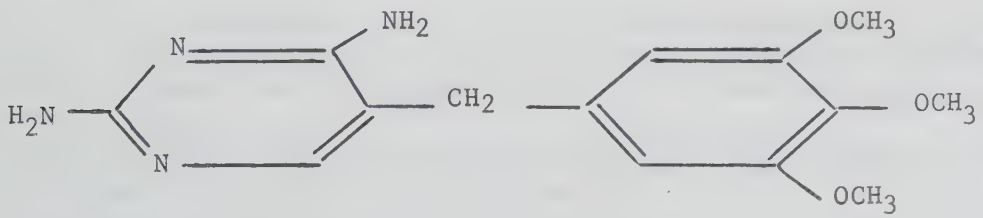
Au début de ce siècle, ESCHERICH soupçonnait déjà la responsabilité du colibacille dans certaines affections intestinales de l'enfant. Ce rôle fut affirmé par ADAM (1925), puis reconnu par divers travaux (BRAY - BEAVAN, GILES - SANGSTER, 1948). C'est grâce à R. BUTTIAUX, S. et L. LEMINOR qu'il fut connu en France et put commencer à y être étudié.

Mais, à ce jour, malgré les progrès de la diététique infantile, malgré l'amélioration réalisée dans l'isolement des nourrissons, malgré la découverte de nouveaux antibiotiques actifs et la mise au point des procédés de rééquilibration hydro-électrolytique, l'apparition d'une épidémie de gastro-entérite infantile à colibacille pathogène pose encore de redoutables problèmes.

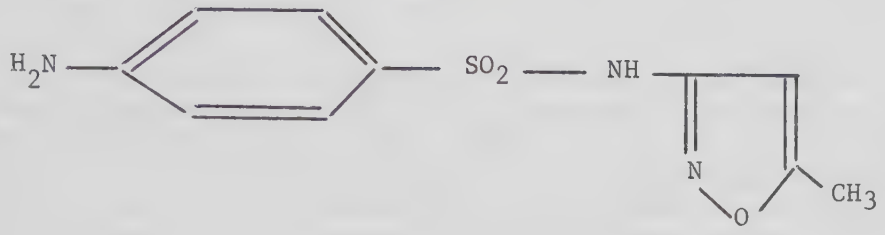
La présente étude a pour but d'évaluer l'efficacité d'une nouvelle association bactéricide, combinant la triméthoprime au sulfaméthoxazole, dans une telle affection.

II - PRESENTATION DU PRODUIT

Le produit étudié résulte de l'association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, et d'un dérivé pyrimidique, la triméthoprime.



Sulfaméthoxazole : 5 méthyl - sulfanilamido, 3 isoxazole



Tous deux interviennent par blocage enzymatique:

- l'un au niveau de la synthèse de l'acide folique à partir de l'acide para-amino benzoïque, c'est le sulfaméthoxazole (S.M.Z.);

- l'autre au niveau de son utilisation (transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, c'est la triméthoprime (T.M.P.).

Il est à noter que le S.M.Z. et la T.M.P. utilisés séparément sont bactériostatiques, mais leur association engendre un produit bactéricide. Les nombreuses expérimentations cliniques et bactériologiques ont montré qu'au sein de l'association il fallait que le rapport T.M.P./S.M.Z. soit égal à 1/5 pour que l'effet thérapeutique soit le meilleur.

L'absorption, qui se fait au niveau du grêle, est rapide et presque complète, ce qui élimine le risque de destruction de la flore saprophyte de l'intestin.

La concentration plasmatique efficace serait atteinte au bout d'une heure, le pic se situe vers la quatrième heure, le taux se maintient environ sept heures.

La diffusion est remarquable, les deux composants traversent la barrière méningée et sont retrouvés dans les sécrétions bronchiques de même qu'au niveau de la peau, de la vésicule biliaire, du foie et du rein.

Le produit s'élimine dans les urines où ses deux composants se présentent, pour la plus grande part, sous forme active.

Le temps de demi-élimination se situe entre dix et douze heures. L'étude expérimentale de la toxicité du produit a permis d'affirmer que la dose léthale, chez la souris, se situait à 2.000 mg/kg pour la T.M.P. et 5.000 mg/kg pour le S.M.Z.

L'administration de T.M.P. - S.M.Z. (1/5) ne provoque aucune mortalité chez le rat et la souris, aux doses quotidiennes de 100 mg/kg, c'est-à-dire à des doses quinze à trente fois supérieures à la posologie journalière préconisée chez l'homme.

Un lot de huit singes a reçu, pendant une période de six mois, une dose orale quotidienne de 100 mg/kg, il n'est apparu aucun trouble d'aucun ordre.

En clinique humaine, la tolérance au médicament s'est révélée bonne. Quelques cas de troubles digestifs ont été rapportés (nausées, vomissements ou brûlures d'estomac). Dans un petit nombre de cas,ont été constatés des exanthèmes, de l'urticaire et du prurit; on a pu noter également quelques cas où sont apparus des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie, éosinophilie); tous ces effets secondaires disparaissent après l'arrêt du traitement. La survenue d'un syndrome de LYELL, dont certains font état, et dont on connaît le pronostic très sombre, semble rarissime. Il est recommandé de ne pas donner de ce produit dans les atteintes graves du parenchyme hépatique ou en cas d'insuffisance rénale sévère. Si la fonction rénale n'est que peu perturbée, il y a lieu de réduire les doses et de les espacer, pour éviter des phénomènes d'accumulation.

Le spectre d'action du S.M.Z. -T.M.P. est très large; in vitro, il est actif contre tous les Gram +, la plupart des Gram -, et tout particulièrement contre Escherichia Coli, directement concerné par la présente étude. En revanche, sont résistants le pyocyanique, le tréponème et le B.K.

III - RAPPEL SUR LES GASTRO-ENTERITES INFANTILES A COLIBACILLES

A - Leur fréquence

Il est difficile de déterminer la proportion exacte des gastro-entérites dues à Escherichia-Coli. Elle varie d'une année à l'autre et les statistiques ne tiennent compte, pour la plupart, que des enfants hospitalisés, ce qui ne donne aucun renseignement sur la dissémination extra-hospitalière. Cependant, la place prise par les colibacilles entéro-pathogènes dans l'étiologie des diarrhées du nourrisson s'est accrue spectaculairement depuis que l'on pense à les rechercher dans les selles par la copoculture ou par l'immuno-fluorescence; il semble bien que ce soit, à l'heure actuelle, les germes les plus souvent en cause dans les diarrhées infectieuses du nourrisson.

La pathogénicité du colibacille est inversement proportionnelle à l'âge: c'est, en effet, chez les plus jeunes que l'affection est la plus fréquente et souvent la plus grave; il s'agit en règle d'enfants de moins d'un an, avec une fréquence encore accrue chez les moins de six mois.

B - La bactériologie

La classification actuelle est due à KAUFFMAN, elle repose sur la constitution antigénique des germes.

Les colibacilles comportent trois sortes d'antigènes: un antigène flagellaire M (49 types), un antigène somatique O (146 types) et un antigène d'enveloppe K qui présente trois variétés: antigène L (32 types), antigène A (26 types), antigène B (30 types). Seule la variété B est retrouvée comme antigène d'enveloppe des colibacilles entéro-pathogènes du nourrisson.

La mise en évidence et le typage du colibacille entéro-pathogène se fait dans les selles selon deux techniques:

a) La plus ancienne associe la copoculture à la séroagglutination; la culture doit se faire sur milieux lactosés non inhibiteurs: gelose lactosée au bromo crésol pourpre, gélose de Drigalski ou, plus couramment , sur milieu éosine -bleu de méthylène; après vingt quatre heures d'étuve, les colonies apparaissent en jaune sur les deux premiers milieux, en violet foncé avec reflets métalliques sur le milieu éosine - bleu de méthylène (on devra ensemencer également un milieu SS et un milieu de Chapman de manière à éliminer Salmonelles, shigelles et staphylocoques).

   Les colonies obtenues sont ensuite mises sur lames au contact de sérums agglutinants spécifiques; seule une agglutination massive a de la valeur. Les types les plus souvent rencontrés dans les gastro-entérites infantiles à colibacilles sont, dans l'ordre, le $O_{III}B_4$, le O_{55} B_5, le $O_{26}B_6$, mais on peut également trouver les types suivants: 86 B_7, 112 B_{II}, 119 B_{14}, 124 B_{17}, 125 B_{15}, 126 B_{16}, 127 B_8 , 128 B_{12}.

   L'antigène H n'est jamais déterminé dans la pratique. Signalons toutefois que le III B_4 , colibacille le plus fréquemment rencontré dans les gastro-entérites en France, correspond à la formule complète O III B_4 H_2 .

b) La seconde technique, d'apparition plus récente, permet la mise en évidence et le typage immédiat du colibacille présent dans les selles par mise au contact des germes avec les anticorps fluorescents spécifiques; elle tend à se généraliser, mais n'est pas encore utilisée systématiquement.

Ces deux techniques, et surtout la coproculture, sont des techniques de routine, mais l'enquête épidémiologique nécessite une précision plus grande que la simple détermination du type, car chaque sérotype comporte plusieurs sous-types; la détermination de l'antigène flagellaire H et l'étude des caractères biochimiques se heurtent à des problèmes difficiles et demandent de trop longs délais. Il n'en est pas de même de la lysotypie qui consiste à étudier la sensibilité des Escherichia Coli à divers bactériophages (NICOLLE., LEMINOR, BUTTIAUX). Cette méthode demande, certes, un

laboratoire très spécialisé, mais la réponse est rapide (24 h.). Ainsi, pour le III B_4 ont pu être différenciés: le type Montparnasse, le type Sèvres, le type Bretonneau, le type Tourcoing, le type Dorf pour le 55 B_5 : le type Lomme, le type Londres, le type Béthune; pour le 26 B_6 : le type Birmingham, le type Styrie, le tyme Warwick. Enfin, différentes études ont porté sur le sérodiagnostic qui, dans la pratique, ne présente que peu d'intérêt et cela pour deux raisons: d'une part, il n'est positif qu'environ dix jours après le début des troubles; d'autre part, même après ce délai, il peut rester négatif, alors qu'il existe des colibacilles entéro-pathogènes dans les selles.

C - L'épidémiologie

L'infection à colibacilles entéro-pathogène touche essentiellement les collectivités de nourrissons (crèches et services hospitaliers) et procède par épidémies de durée variable.

Parfois, les conditions épidémiologiques sont différentes, et c'est au sein d'une zone d'habitation bien circonscrite, où la densité d'enfants est importante, qu'éclot l'épidémie. Il existe, par ailleurs, des cas sporadiques.

1. Des facteurs favorisants ont été discutés:

a) L'âge : on a vu qu'il avait une importance fondamentale; en effet, les gastro-entérites infantiles à colibacille ne touchent pratiquement que les nourrissons, et surtout ceux de moins d'un an; les prématurés y sont les plus sensibles.

b) Le mode d'alimentation: on s'est aperçu que les enfants nourris au sein n'étaient que très rarement touchés par les gastro-entérites à colibacille, à condition toutefois que l'allaitement fut exclusivement maternel. Cette résistance à l'infection colibacillaire fut d'abord mise sur le compte d'une modification du pH des selles par le lait maternel qui les rendait plus acides; ce dernier renferme, en outre, de l'acide formique qui serait toxique pour le colibacillle. Toutefois, des travaux beaucoup plus récents font intervenir, dans la protection contre le colibacille, que le lait maternel confère au nourrisson une protéine qu'il contient en abondance: la transferrine (BULLEN).

Il faut également dire que l'allaitement maternel écarte la contamination directe par tétines, biberons et autres objets.

c) Le terrain : il a un rôle très important, et il est certain qu'un grand nombre d'affections prédisposent à l'infection par les colibacilles entéro-pathogènes; citons pour mémoire: l'otite, l'hypotrophie, la dyspepsie, les cardiopathies congénitales, le spina

bifida, toutes les infections, mais surtout les infections auriculaires, respiratoires, cutanées, méningées.

d) L'influence saisonnière: les auteurs ne sont pas tout d'accord quant à la prédominance d'une période de l'année pour ce qui est de la fréquence des gastro-entérites infantiles à colibacille. Toutefois, il semble bien que ce soit l'hiver qu'elles sont le plus fréquemment rencontrées, cela ne tient peut-être qu'à la plus grande concentration d'enfants dans les services hospitaliers à cette saison qui facilite l'éclosion, l'extension et l'entretien des épidémies.

Bien des études ont porté sur l'origine et les modes de contamination au cours des épidémies. La plupart de ces travaux concernent les épidémies hospitalières. On s'est aperçu que quelques heures après l'arrivée dans un Service d'un nourrisson porteur de germes, il existe une véritable pullulation de ces germes à l'entour du petit malade, et celà malgré les précautions les plus minutieuses. On retrouve l'Escherichia Coli sur les draps, les couvertures, les objets de toilette, les jouets; puis la diffusion du germe atteint les meubles, les murs, et même la poussière recueillie dans la chambre n'y échappe pas. Aussi la propagation est-elle rapide, elle se fait, d'une part par l'intermédiaire du personnel soignant et, d'autre part, par la voie aérienne; il a été prouvé par culture que l'air pouvait transporter des colibacilles pathogènes. Les insectes: mouches, cafards, participeraient également à la dissémination des germes.

Pour les épidémies extra hospitalières et les cas sporadiques, on s'est demandé si les aliments ne pouvaient être incriminés, mais ce n'est que très rarement qu'ont pu être retrouvés, dans l'eau ou dans les produits alimentaires, des colibacilles entéro-pathogènes.

Certains auteurs ont insisté, chez le nouveau-né, sur la contamination dans la filière génitale au cours de l'accouchement (OCKLITZ - COOPER - GAVREAU).

Il reste à signaler la possibilité d'enfants sains porteurs de germes et celle, plus rare, d'adultes porteurs sains.

D - Les aspects cliniques

Le tableau clinique réalisé par les infections à colibacilles n'a rien de caractéristique; le plus souvent, il s'agit d'une gastro-entérite fébrile à début généralement brusque. Nous individualiserons trois formes selon la gravité: la forme légère, la forme grave, la forme toxique.

1. La forme légère :

Elle se limite à l'émission de plusieurs selles grumeleuses (4 à 5) au cours du nycthémère; les vomissements sont le plus souvent absents,

l'état général est peu altéré et la température le plus souvent normale. Les choses rentrent rapidement dans l'ordre, dans la plupart des cas, mais des rechutes peuvent se produire, qui sont parfois sévères, la reprise trop précoce d'une alimentation normale les favorise.

Cette forme bénigne évolue en règle durant six à dix jours.

2. La forme grave

a) Le début: la diarrhée est souvent le premier signe en date; les selles peuvent être simplement glaireuses ou franchement liquides, en jet. Les vomissements ne sont pas rares, et ils peuvent même précéder de 24 à 48 heures l'apparition de la diarrhée. Vomissements et diarrhée surviennent sur un fond d'anorexie.

b) La phase d'état:

- la diarrhée représente, à ce stade, le signe majeur. Son importance conditionne, pour la plus grande part, le degré de déshydratation. Celui-ci doit être déterminé de façon précise car, de lui surtout, dépendent pronostic et traitement;

- les vomissements sont souvent plus fréquents et plus abondants qu'au début. On doit bien noter leur importance car, en plus de leur contribution aux pertes liquidiennes, ils peuvent empêcher toute alimentation et réhydratation par voie orale;

- l'état général est très vite altéré; son atteinte se juge sur:

  . la chute de poids, qui est parfois plus importante que ne laissait présager l'abondance des vomissements et de la diarrhée,

  . le faciès qui se modifie, le teint devient grisâtre, les yeux se creusent.

  Par ailleurs, le cri est souvent plaintif, il existe une agitation, plus rarement une prostration.

  La température est le plus souvent élevée;

- On doit rechercher les signes de déshydratation qui sont plus ou moins marqués selon l'intensité de celle-ci: la dépressibilité de la fontanelle, la sécheresse de la langue, l'hypotonie des globes oculaires, l'existence d'un pli cutané. Ce dernier signe étant le meilleur reflet clinique du degré de la déshydratation, il permet à un oeil exercé d'évaluer la perte de poids sans trop d'erreur;

- on retrouve souvent, d'autre part, un ballonnement abdominal avec météorisme, qu'accompagnent ou non des niveaux liquides à la radiographie.

c) Les examens complémentaires:

Ils n'apportent, mise à part la coproculture, aucun élément spécifique:

- l'hémogramme montre assez souvent une hyperleucocytose modérée à polynucléaires;

- l'hémoculture est le plus souvent négative;

- l'uroculture peut mettre en évidence un colibacille qui est parfois du même type que celui trouvé dans les selles;

- les résultats de la coproculture ont été étudiés en détail au chapitre de la bactériologie;

- la ponction lombaire, quand elle est pratiquée, est en règle normale;

- l'examen des oreilles doit être systématique, au cours des gastro-entérites infantiles, et cela pour deux raisons: d'une part, l'otite est une cause fréquente de diarrhée chez le nourrisson; d'autre part, gastro-entérite infantile à colibacille et otite coïncident souvent, mais il est très rare de retrouver du colibacille dans le pus otitique;

- l'ionogramme sanguin objective les troubles hydro-électrolytiques qui dépendent de l'importance et du type de déshydratation. Dans ce genre d'affection, il s'agit le plus souvent de déshydratation extra-cellulaire, qui peut s'accompagner d'hyperhydratation intra-cellulaire.

d) L'évolution.

Il existe des cas où la guérison est rapide; elle est affirmée sur la reprise de poids et la reprise d'une alimentation normale pour l'âge. Mais les évolutions traînantes sont fréquentes, elles concernent les cas qui réagissent mal au traitement diététique et antibiotique; on peut voir une amélioration passagère avec, cependant, des selles qui restent molles, grumeleuses et fétides, mais la diarrhée réapparaît avec les tentatives d'alimentation lactée. Les rechutes sont possibles plusieurs jours après l'arrêt du traitement; parfois la diarrhée réapparaît alors que l'enfant reçoit encore des antibiotiques. Il faut alors envisager la survenue d'une résistance des germes aux antibiotiques choisis.

La mortalité est quasi-inexistante dans ces formes, grâce aux traitements actuels, et en particulier grâce au progrès accompli dans la réhydratation de ces enfants.

La durée de l'évolution varie entre six à dix jours pour les formes à guérison rapide, et deux à trois semaines pour les formes à rechute.

Lorsque l'état général continue à décliner, alors que ce délai est écoulé, il convient de rechercher avec soin un second foyer infectieux, et en particulier une oto-anthrite.

3. La forme toxique

Cette forme, dont l'évolution est redoutable puisqu'elle met souvent en jeu le pronostic vital, était appelée dans le passé plus couramment du nom de choléra infantile ou de toxicose. Elle est l'apanage du III B_4, dont on sait qu'il donne les atteintes les plus sévères et se rencontre plus volontiers chez les très jeunes.

Le tableau, d'allure dramatique, est toujours d'installation brutale; le plus souvent, il survient chez un nourrisson bien portant ou ne présentant que des troubles dyspeptiques bénins. Il associe une diarrhée très abondante à des vomissements incessants et parfois hémorragiques (un vomito negro prend une signification pronostique fâcheuse); l'état général est toujours très atteint, la température est désarticulée. La déshydratation est sévère, entraînant collapsus cardio-vasculaire avec oligurie et chute de poids souvent très importante (pouvant aller jusqu'à 500 g en vingt-quatre heures); les troubles nerveux sont constants et dominent parfois la scène: somnolence, fixité du regard, ralentissement moteur. Le pronostic était très sombre avant la découverte des antibiotiques modernes et les progrès de la rééquilibration hydro-électrolytique.

E - Le traitement

On peut considérer que le traitement des gastro-entérites infantiles à colibacille comporte deux temps: la prophylaxie et le traitement curatif. Le traitement curatif présente lui-même deux aspects qui sont le traitement symptomatique et le traitement étiologique.

Seul le traitement symptomatique, sur lequel tous les pédiatres sont à peu près d'accord, offre quelque satisfaction. La prophylaxie et le traitement étiologique sont, par contre, bien souvent pris en défaut.

1. La prophylaxie

C'est, comme nous l'avons vu, au sein des collectivités de nourrissons, et en particulier dans les services hospitaliers, que sont réunies les conditions les plus favorables à la pullulation du colibacille entéropathogène et à sa diffusion. Les efforts entrepris ont tenté d'élucider et de réduire au maximum les facteurs de la dissémination des germes. Mais il faut bien dire que les résultats sont peu encourageants, et qu'en cas d'épidémie on reste le plus souvent assez désarmé.

La prophylaxie extra-hospitalière ne peut être envisagée pour le moment. Ce n'est qu'après l'admission de l'enfant dans le Service que des mesures peuvent être envisagées. En période d'épidémie, il serait souhaitable de pouvoir isoler les enfants jusqu'au résultat de leur coproculture. Cependant, tout danger ne serait pas écarté, puisqu'il suffirait qu'un enfant soit contaminé juste avant son entrée dans le Service pour que cette mesure devienne caduque.

Quoi qu'il en soit, il faut que les mesures d'hygiène les plus strictes soient observées, et cela tout au long des vingt-quatre heures; en effet, les risques de contamination augmentent trop souvent aux heures où le personnel est le plus réduit, devenant ainsi responsable d'un plus grand nombre d'enfants. Les règles élémentaires comportent: le port de vêtements propres à chaque chambre, le nettoyage et le brossage des mains après chaque examen, l'isolement strict des enfants qui ne doivent sortir de leur chambre que si des examens paracliniques rigoureusement nécessaires ne peuvent être faits qu'à l'extérieur, la désinfection préalable de tout objet qui passerait d'une pièce à l'autre, le recueil en récipient clos des couches souillées qui ne doivent être triées que hors du Service, la fermeture des portes pour éviter les déplacements d'air, avec réduction au strict minimum des allées et venues, la désinfection de la chambre et de la literie après sortie d'un convalescent. Malheureusement, comme nous l'avons déjà dit, ces mesures ne suffisent pas toujours à éviter la dissémination. La réalisation d'un lazaret efficace n'est pas toujours possible, faute de locaux adéquats et, par ailleurs, cette formule peut être mise en échec par un cas dont la durée d'incubation, qui est variable, serait anormalement longue.

Certains ont préconisé, devant la précarité des résultats obtenus par les mesures d'hygiène, la prescription, en cas d'épidémie, d'un traitement antibiotique systématique chez tout nourrisson nouvellement hospitalisé. Les résultats sont inégaux, selon les auteurs. Une telle pratique est même formellement déconseillée par nombre d'entre eux.

2. Le traitement curatif

a) Le traitement symptomatique:

Il associe aux mesures diététiques la réhydratation, si celle-ci s'avère nécessaire.

Les mesures diététiques comportent essentiellement la prescription d'une alimentation anti-diarrhéique.

La plus couramment utilisée est la soupe de carottes, dont la préparation se fait comme suit: on met, dans un litre d'eau, 500 g de carottes jeunes, fraîches, épluchées, coupées en morceaux; on fait cuire pendant deux heures à feu doux, puis on passe au moulin à légumes ou au mixer autant de fois qu'il est nécessaire pour obtenir un liquide homogène; on ramène le volume à un litre en ajoutant de l'eau bouillie ou de l'eau minérale faiblement minéralisée;

enfin, on sucre à 3 % et on sale à 3 °/₀₀ si nécessaire. Il existe dans le commerce des préparations toutes faites, à base de poudre de carottes, qui simplifient la confection de l'aliment. On peut utiliser tout pareillement la farine de caroube ou la gelopectose. Sont à retenir également, pour leurs propriétés anti-diarrhéïques, le thé très léger, l'infusion de tilleur, l'eau sucrée.

La réhydratation: son importance, ses modalités sont fonction de l'état clinique; elle a pour but de réparer les troubles entraînés par les pertes liquidiennes consécutives à la diarrhée et aux vomissements, elle doit tenir compte de la perte de poids et des troubles hydro-électrolytiques. Trois modes s'offrent à cette réhydratation: réhydratation par voie orale, réhydratation par voie sous-cutanée (hypodermolyse), réhydratation par voie intra-veineuse (perfusion).

La réhydratation per os n'est possible qu'en l'absence de vomissements trop abondants; elle utilise l'eau pure bouillie, ou de l'eau minérale très faiblement minéralisée, sucrée à 5 % et, lorsque cela est nécessaire, salée à 3 °/₀₀. Elle doit laisser sa place aux autres types de réhydratation, si la perte de poids est trop importante (supérieure à 5 % du poids corporel). La réhydratation par voie cutanée n'est plus guère utilisée que pour éviter la perfusion, en attendant que l'arrêt des vomissements permette à nouveau une alimentation buccale; mais cela, uniquement quand la déshydratation n'est pas trop importante. La réhydratation par voie intra-veineuse est la méthode de choix pour obtenir la correction rapide et précise du déséquilibre hydro-électrolytique. Elle utilise, tout comme l'hypodermolyse, le sérum physiologique. On adjoint au liquide les électrolytes nécessaires et des antibiotiques quand leur administration par voie orale est gênée par les vomissements. On use, pour ce faire, d'antibiotiques résorbables: on a le choix, selon l'antibiogramme, entre gentamycine, chloramphénicol, tétracycline; l'ampicilline et les cephalosporines peuvent également être utilisées, mais leurs succès sont plus rares. Le voie intra-veineuse ne pose pas de problème technique particulier, tout au moins au début; en effet, il est souvent délicat de déceler l'arrêt ou la reprise éventuelle d'une perfusion; les difficultés naissent avec l'obligation de maintenir des nourrissons pendant dix jours ou plus, en raison des rechutes itératives de la diarrhée.

b) Le traitement étiologique: son efficacité est discutée, et certaines études tendent à démontrer qu'il est sans influence véritable sur l'évolution de l'affection; on s'aperçoit bien, par ailleurs, que malgré l'administration d'antibiotiques per os choisis pour leur efficacité in vitro et le fait qu'ils sont non résorbables, prolongeant ainsi leur séjour dans l'intestin, la stérilisation des selles demande souvent des délais prolongés, et l'on constate bien souvent la persistance d'un colibacille entéro-pathogène dans les selles d'enfants convalescents. Quoi qu'il en soit, plusieurs antibiotiques et sulfamides, qu'ils soient résorbables ou non, sont à la disposition du

TABLEAU I - LES OBSERVATIONS

TRAITEMENT

N°	NOM PRENOM	AGE	POIDS	GERME	POSOLOGIE	DUREE	RESULTAT	OBSERVATIONS
1	H... Nouria	13 mois	7 600	111 B4	5 ml	11	Bon	Coli-Genta. avant 8 jours.
2	B... Eric	6 mois	5 500	111 B4	5 ml	6	Bon	
3	V... Frédéric	9 mois 1/2	7 600	126 B16	5 ml	10	Bon	
4	Q... Arturi	1 mois	3 100	111 B4	5 ml	7	Echec	
5	O... Nadège	11 mois	6 800	111 B4	5 ml	9	Bon	
6	B... Mustapha	3 mois 1/2	4 500	111 B4	5 ml	11	Bon	
7	D... Cyrille	2 mois	4 500	111 B4	5 ml	10	Bon	Coli-Genta. avant 10 jours.
8	E... Carole	3 mois	3 500	111 B4	5 ml	11	Bon	Coli-Genta. avant 9 jours.
9	M... Méhoud	6 mois	8 700	111 B4	5 ml	10	Rechute	
0	D... Servais	3 mois	5 600	111 B4	5 ml	4	Bon	+ Gentamycine P.O 9 jours.
1	Q... Pascal	5 mois	6 600	26 B6	5 ml	7	Bon	

14	S... Hocine	4 mois	6 400	111 B4	5 ml	4	?	Sortie contre avis médical
15	M... Haïte	1 mois	4 200	119 B14	5 ml	10	Bon	
16	H... Bédredine	4 mois	4 800	111 B4	5 ml	11	Bon	Coly-Genta. avant 2 jours.
17	L... Jérome	15 mois	10 600	26 B6	10 ml	10	Bon	+ Gentamycine 5 jours.
18	A... Isabelle	1 an	6 500	111 B4	10 ml	9	Bon	
19	D... Sarah	7 mois	5 600	111 B4	10 ml	5	Echec	
20	G... Willy	3 mois 1/2	5 400	111 B4	10 ml	9	Echec	
21	B... Camel	8 mois 1/2	7 800	111 B4	10 ml	10	Bon	
22	Z... Abdelmalek	2 ans	12 300	111 B4	10 ml	10	Bon	
23	S... Jean	14 mois	8 600	111 B4	10 ml	10	Bon	
24	A... Juste Arsène	5 mois	7 200	111 B4	10 ml	10	Bon	
25	A... Zhor	8 mois	6 500	111 B4	10 ml	8	Bon	
26	J... Rachida	6 mois	6 700	111 B4	10 ml	10	Rechute	
27	O... Franck	7 mois	7 000	111 B4	10 ml	10	Bon	
28	T... Patricia	6 mois 1/2	7 400	111 B4	10 ml	10	Bon	
29	B... Hassen	5 mois	6 600	111 B4	10 ml	10	Bon	
30	A... Patrice	4 mois	6 200	111 B4	10 ml	7	Bon	

thérapeute. La préférence accordée à l'un ou à l'autre varie selon les auteurs et suivant les années; les associations sont possibles. Peuvent être utilisées à la posologie adéquate, compte-tenu du poids de l'enfant: la streptomycine, la néomycine, la colistine, la framycétine, la chloramycétine, la gentamycine, la kanamycine, la polymyxyne B, la paromomycine, le ganidan, le furoxane. La suite du présent travail concerne plus particulièrement une nouvelle association bactéricide, combinant la triméthroprime et le sulfamethoxazole.

En conclusion de ce chapitre sur les gastro-entérites infantiles à colibacille, rappelons que:

les infections à colibacilles entéro-pathogènes peuvent réaliser chez le nourrisson tous les types de diarrhées de la plus bénigne à celle, gravissime, qui met en jeu le pronostic vital. En France, ce sont celles déterminées par le type III B_4 qui sont les plus fréquentes et les plus graves.

Le traitement actuel de ces affections se heurte à deux problèmes, pour le moment non résolus: la prophylaxie et l'antibiothérapie.

IV - UTILISATION DU PRODUIT

A - Matériel d'étude

Il s'agit de 30 cas de gastro-entérites infantiles à colibacille. Il y a 10 filles et 20 garçons, l'âge varie entre 1 mois et 2 ans; plus de la moitié des enfants ont entre 3 et 9 mois (Cf. tableau II). Le poids varie entre 3,100 kg et 12,300 kg.

TABLEAU II

Répartition des malades par tranche d'âge

TRANCHES D'AGE	NOMBRE DE CAS
0 - 1 mois	1
1 - 3 mois	3
3 - 6 mois	10
6 - 9 mois	8
9 - 12 mois	3
12 - 18 mois	4
+ de 18 mois	1

Les coprocultures ont permis de constater que le colibacille responsable a été:

26 fois le III B_4

2 fois le 26 B_6

1 fois le 126 B_{16}

1 fois le 119 B_{14} .

B - Administration du produit

Le produit se présente sous forme d'une suspension orale contenant pour 5 ml, soit une cuillère à café:

triméthoprime	40 mg
sulfamethoxazole	200 mg

Dans l'observation 10, l'association S.M.Z. - T.M.P. a été donnée pendant huit jours sous forme de comprimés renfermant 100 mg de S.M.Z. et 20 mg de T.M.P. à raison d'un comprimé par jour, avant d'être donnée sous forme de suspension.

La posologie a été de 5 ml ou de 10 ml. En effet,indépendamment de l'âge et du poids:

16 enfants ont reçu 5 ml/jour, soit 1/2 cuillerée à café matin et soir,

14 enfants ont reçu 10 ml/jour, soit 1 cuillerée à café matin et soir.

A noter cependant que, parmi les enfants ayant reçu 5 ml, le plus jeune avait un mois, et le plus âgé avait treize mois; parmi ceux ayant reçu 10 ml, le plus jeune avait quatre mois et le plus âgé avait deux ans.

La durée du traitement a varié de quatre jours à onze jours; la durée moyenne a été de neuf jours, la durée du traitement a été, pour treize enfants, de dix jours; elle n'a jamais été inférieure à une semaine, excepté dans cinq observations:

- dans deux observations (2, 12), le traitement n'a duré que six et quatre jours du fait de la bénignité de l'infection et de l'obtention rapide de la guérison;

- dans deux observations (10, 18), c'est l'échec du traitement ou son peu d'efficacité qui explique le fait qu'il a été remplacé par un autre, assez rapidement;

TABLEAU III

Sensibilité des colibacilles
au Sulfaméthoxazole triméthoprime
(méthode des disques)

N°	GERME	ANTIBIOGRAMME	N°	GERME	ANTIBIOGRAMME
1	111 B_4	Sensible	16	111 B_4	Sensible
2	111 B_4	Sensible	17	26 B_6	Sensible
3	126 B_{16}	Sensible	18	111 B_4	Sensible
4	111 B_4	Sensible	19	111 B_4	Sensible
5	111 B_4	Sensible	20	111 B_4	Sensible
6	111 B_4	Sensible	21	111 B_4	Sensible
7	111 B_4	Sensible	22	111 B_4	Sensible
8	111 B_4	Sensible	23	111 B_4	Sensible
9 (1)	111 B_4	Sensible	24	111 B_4	Sensible
10 (2)	111 B_4	Sensible	25	111 B_4	Sensible
11	26 B_6	Sensible	26	111 B_4	Sensible
12	111 B_4	Sensible	27	111 B_4	Sensible
13 (3)	111 B_4	Sensible	28	111 B_4	Sensible
14	111 B_4	Sensible	29	111 B_4	Sensible
15	119 B_{14}	Résistant	30	111 B_4	Sensible

1) Sensible le 15.11.71 ; Résistant le 3.12.71
2) Sensible le 26.11.71 ; Résistant le 4.12.71
3) Sensible le 7.1.72 ; Résistant le 16.1.72 ; Sensible le 17.1.72.

montré sensible lors de la première coproculture, il s'est révélé résistant par la suite; dans les trois cas, il s'agit d'un III B_4:

- dans l'observation n° 9, c'est au cours d'une rechute que la résistance a été constatée. Il y avait vraisemblablement eu sélection d'un III B_4 résistant;

- dans l'observation n° 10, c'est après six jours de traitement qu'elle fut constatée. Il faut dire toutefois que ce traitement avait consisté en l'administration quotidienne d'un comprimé du produit (S.M.Z. 100 mg; T.M.P. 20 mg) ce qui n'avait pas été suffisant pour juguler l'infection, mais peut-être suffisant pour entraîner une résistance;

- dans l'observation n° 13, bien que la guérison clinique fut obtenue, il persistait dans les selles un germe résistant qui, fait curieux, s'est révélé à nouveau sensible dès le lendemain. Y aurait-il eu, après sélection d'une souche résistante, réinfestation par des germes sensibles?

D - Résultats

Dans l'ensemble, les résultats sont bons. Sur les 30 cas, il faut compter:

24 résultats favorables

3 échecs (obs: 4, 19, 20)

2 rechutes (obs: 9, 26)

1 résultat ininterprétable.

1. Les échecs et les rechutes:

Dans l'un des échecs (observation n° 4), l'infection digestive a résisté également au traitement entrepris ensuite, qui a consisté en l'administration quotidienne d'un million de colimycine par voie orale, pendant huit jours. L'enfant, âgé d'un mois, est finalement décédé; il souffrait par ailleurs d'une trisomie 21 et d'une pneumopathie. En revanche, dans les deux autres échecs, la même thérapeutique de remplacement, aux doses adéquates, est venue à bout de la diarrhée en quelques jours, avec négativation des coprocultures. Il en est de même pour les cas où il y a eu rechute.

2. Les résultats favorables:

Sur les 24 cas où les résultats ont été favorables:

a) l'association T.M.P. - S.M.Z. a été employée absolument seule dans 17 cas:

- dans 4 de ces 17 cas, il n'y a pas eu de coproculture après le traitement;

- dans les 13 cas restants, la coproculture, après traitement, a été: positive 3 fois, négative 9 fois, négative 1 fois avec, cependant, positivité à l'immunofluorescence, le lendemain (Tableau IV).

Il est à noter que 2 fois, la surveillance bactériologique des selles a permis de montrer que, quelques jours après l'arrêt du traitement, avec coproculture négative à l'issue de celui-ci, est apparu, tant à l'immunofluorescence qu'à la culture, un colibacille de type différent de celui du colibacille initial, ce qui est un phénomène assez fréquent.

Dans l'observation n° 5, il s'agit d'un 26 B_6 à la place d'un III B_4.

Dans l'observation n° 3, il s'agit d'un 86 B_7 à la place d'un 126 B_{16}.

Dans le cas n° 5, il y a eu une selle liquide le jour de la mise en évidence du 26 B_6 ; dans le cas n° 3, il n'y a pas eu de diarrhée, mais un léger fléchissement pondéral alors qu'était découvert le 86 B_7.

Dans un cas comme dans l'autre, tout est rentré spontanément dans l'ordre.

b) Dans deux cas (observations n° 13 et n° 16), l'enfant avait reçu par erreur, avant la mise en route du traitement par le S.M.Z. - T.M.P., pendant deux jours, de la colimycine et de la gentamycine à doses efficaces. Il est très peu probable que cette thérapeutique initiale, de durée brève, soit pour quoi que ce soit dans l'obtention de la guérison.

Dans l'observation n° 13, la coproculture était négative à la fin du traitement par le S.M.Z. - T.M.P., mais il y avait, deux jours après l'arrêt de celui-ci, présence dans les selles, à la culture, d'un colibacille identique au germe initial, pour ce qui est du type sérologique mais résistant. Notons que, le lendemain, le germe était toujours présent tant à la culture qu'à l'immunoflorescence, mais qu'il était redevenu sensible. Il n'y a pas eu, pour autant, reprise de la diarrhée.

Dans l'observation n° 16, il n'a pas été pratiqué de coproculture à la fin du traitement par le S.M.Z. - T.M.P.

c) Dans 2 cas (observations n° 10 et n° 17) il a été utilisé uniquement de la gentamycine en plus de l'association T.M.P. - S.M.Z.

Dans l'observation n° 17, la gentamycine a été utilisée simultanément pendant cinq jours, par voie intra-musculaire à cause d'une infection

T A B L E A U

Recherche du colibacille dans
ayant guéri cliniquement. Pour
correspond à l'immuno-fluorescer
Une barre verticale indique le

N°	DATE DE 1ère MISE EN EVIDENCE	1er	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	16 Novembre 1971	+ +					− −						
5	16 Novembre 1971	+ +						− −					
6	3 Décembre 1971	+ +											− −
11	7 Décembre 1971	+ +							− −				
15	14 Janvier 1972	+											− −
18	19 Janvier 1972	+ +									−		
22	3 Février 1972	+ +											− −
23	19 Mars 1972	+											− −
24	2 Avril 1972	+										−	+
3	8 Avril 1972	+ +											−
25	25 Avril 1972	+			+								+
28	10 Juin 1972	+		+									
29	28 Juillet 1972	+											

I V

selles des malades traités ayant
que malade la ligne supérieure
ligne inférieure à la culture.
ent de l'arrêt du traitement.

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
								+ 26B6 +									
	+ 86B7 +																
		+															
	- -																

urinaire concomitante. Il y a eu guérison clinique avec stérilisation des selles.

Dans l'observation n° 10, l'enfant a d'abord reçu le S.M.Z - T.M.P. sous forme de comprimés à dose faible, et cela pendant huit jours. Le septième jour, la coproculture était toujours positive et l'amélioration clinique peu nette. Le produit, à partir de ce moment là, a été donné sous forme de suspension à la dose quotidienne de 5 ml, et l'amélioration a été sensiblement plus rapide; mais, au bout de quatre jours, une selle liquide est réapparue avec chute de poids. La gentamycine fut donnée alors par voie orale à la place du S.M.Z. - T.M.P. et la guérison fut obtenue en cinq jours avec coproculture négative.

d) Enfin, fait remarquable, dans 3 cas (observations n° 1, n° 7 et n° 8) c'est après huit à dix jours de traitement associant, par voie orale, colimycine et gentamycine et devant l'échec de celui-ci, qu'a été utilisée l'association T.M.P. - S.M.Z. La guérison clinique fut obtenue dans les trois cas avec stérilisation des selles.

3. Les résultats concernant l'observation n° 14 sont ininterprétables car l'enfant a été repris par ses parents avant la fin du traitement, son état s'étant amélioré. On a su, par la suite, que l'enfant avait été réhospitalisé dans un autre service, quelques jours après, pour déshydratation avec diarrhée et persistance du III B_4 dans les selles.

E - Tolérance

1. Sur le plan clinique: elle a toujours été bonne. L'administration du produit sous forme de suspension s'est effectuée sans problème. Dans 13 cas, on a pu constater des vomissements au cours du traitement. Mais, dans 10 cas sur 13, les vomissements étaient apparus avant le début du traitement, dans les 3 autres cas, ils ont cédé spontanément sans qu'on arrête le traitement.

Il n'est mentionné d'accident cutané dans aucune des trente observations.

2. Sur le plan biologique: on a pratiqué dans un certain nombre d'observations, tant à la fin qu'au début du traitement, une numération formule sanguine (cf. tableau V), un culot urinaire (cf. tableau VI), un bilan hépatique.

a) Du point de vue hématologique:

- il est difficile de tenir compte de la variation du nombre de leucocytes, étant donné son lien avec l'état infectieux. Relevons tout de même, dans le cas de l'observation n° 1, que le taux des globules blancs a chuté jusqu'à 2.600.

- La moyenne du taux de globules rouges est, pour les 24 observations répertoriées dans le tableau V :

4.400.000 avant traitement; 4.370.000 après traitement.

b) Du point de vue rénal:

Dans 10 observations (cf. tableau VI) il a été pratiqué un culot urinaire avec examen cytologique avant et après traitement; la comparaison des différents prélèvements ne met pas en évidence d'influence particulière du traitement sur les résultats.

Dans les 2 cas (observations n° 18 et n° 19) où l'urée sanguine a été dosée après traitement, elle s'est révélée normale.

c) Du point de vue hépatique:

Il n'a été pratiqué que 2 bilans hépatiques en fin de traitement, qui ne révèlent pas d'anomalie induite par le S.M.Z. - T.M.P.

N°	Hématocrite		Hématies		Taux d'hémoglobine		Concentration globulaire moyenne		Leucocytes		Polynucléaires			
											Neutrophiles		Eosinophiles	
	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
1	38	30	47000000	4100000	9	9,2	24	31	5400	2600	30	23	0	2
2	45	49	5200000	5800000	14,6	15,3	32	31	10000	11200	32	29	0	0
3	34	37	5100000	4600000	9,9	10,5	29	28	7800	6500	37	43	1	0
4	59	45	5500000	4500000	18,9	15	32	33	10300	10000	68	73	0	0
5	42	39	4600000	5000000	14,3	12,9	34	34	6300	9000	47	27	0	1
6	37	38	4700000	4200000	11,3	10,9	31	28	10300	7500	34	52	1	2
7			3200000	3800000					12000	7500	26	17	3	2
8	36	35	3800000	3700000	13	11,3	36	32	7000	4600	27	19	6	1
9	32	35	4200000	4600000	10,6	12,7			12000	6800	57	8	0	0
11	36	35	3700000	4500000	11,6	10,6	32	30	9800	10400	67	24	2	4
12	35	40	4600000	5900000	12,3	12,6	35	32	6400	5900	20	17	3	3
15	40	36	3300000	3600000	13,2	12	33	33	18300	11800	17	11	3	3
17	42	37	6200000	4400000	13,2	12	31	32	18200	11800	58	16	0	3
18	31	33	3600000	3600000	10,2	11,2	33	33	12000	6600	62	36	0	0
19	34	35	3700000	4300000	10,2	11,2	30	32	11900	6600	20	22	0	0
20	38	34	4200000	4000000	11,6	11,2	30	33	13100	6500	41	30	0	0
21			5400000	4200000					14200	4000	14	11	10	0
22	38	38	4100000	4200000					5500	9500	55	29	0	2
23	33	33	5500000	4600000					9500	7400	36	21	1	0
24			4900000	4000000					5800	4800	31	34	0	0
25	39	37	5500000	4700000	11,5	10,8	29	29	16200	9800	26	34	2	3
26	36	34	4800000	4200000	11,1	10,2	31	30	11200	9000	23	41	1	1
28	34	35	5200000	5700000	10,5	10,2	31	29	7500	6600	43	27	0	4
30	33	32	3800000	3800000	9,3	9,9	28	31	7500	7600	29	14	6	7

TABLEAU VI - CULOTS URINAIRES

+ faible	+ rares	+ rares	+ rares	+ faible
++ moyen	++ assez nombreuses	++ assez nombreux	++ assez nombreuses	++ abondante
+++ abondant	+++ nombreuses	+++ nombreux	+++ nombreuses	+++ très abondante

	VOLUME DU CULOT		HEMATIES		LEUCOCYTES		CELLULES ENDOTHELIALES		SEDIMENTATION CRISTALLINE	
N°	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.	av.	ap.
3	+++	+++	+	+	+	+	+	+	++	+++
5	+	+	+	+	+	+	0	++	++	++
17	+++	+	+	+	++	+	+	+	+++	++
22	+	+++	+	+	+	+	0	0	+	+++
23	+	++	+	++	+	+	0	+++	+	+
24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
25	+	+	+	+	+	+	+	++	0	0
26	+++	+	+	+	+	+	+	++	+++	0
27	+	+	+	+	++	+	+	+	0	0
28	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+

V - C O N C L U S I O N S

Cette étude, portant sur le traitement de trente cas de gastro-entérite infantile à colibacilles, par l'association bactéricide triméthoprime-sulfamethoxazole, permet de souligner les trois points suivants:

- la facilité d'administration du produit sous forme de suspension, chez le nourrisson;

- la bonne tolérance clinique et biologique;

- l'efficacité notable du produit dans les infections à colibacilles entéropathogènes du nourrisson, et tout particulièrement dans celles dûes au type III B_4 , puisque l'on peut retenir, sur les trente observations, dont vingt-six concernent le III B_4 , parmi les vingt-neuf résultats interprétables:

  22 résultats indiscutablement bons,

  2 résultats douteux,

  5 résultats mauvais.

Toutefois, la persistance de germes dans les selles de nourrissons guéris cliniquement, la persistance de contagions intra-hospitalières, nous amènent à penser que le produit idéal n'est pas encore à la disposition du médecin.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARMENGAUD M. -

Traitement des infections à colibacille.
in EMC. Th. 031 A 10.

2 - BONNENFANT F.

Gastro-entérites aiguës à colibacilles pathogènes.
Revue du Praticien (1956), 3291 - 3300.

3 - BRAY J., BEAVAN T. -

Slide agglutination of Bacterium Coli var. neapolitanum in summer diarrhoea.
Journal of pathology and bacteriology (1948), 60, 395-401.

4 - BULLEN J.J., ROGERS HJ., LEIGH L. -

Iron binding proteins in milk and resistance to escherichia Coli infections in infants.
British Medical Journal (1972), 69-75.

5 - BULLEN CL., WILLIS AT. -

Resistant of the heart fed infant to gastro-enteritis.
British Medical Journal (1971), 338-343.

6 - BUSHBY S.R.M., BARNETT M. -

Trimethoprim Sulphonamide in vitro sensibility of 384 strains of bacteria.
5ème Congrès international de chimiothérapie.

7 - CRAMBLETT HG., ARZIMI P., HAYNES RE. -

The etiology of infections diarrhea in infancy with special reference to enteropathogenic E. Coli.
Annals of the New York Academy of Sciences (1971), 76-80.

8 - DORNBUSCH -

Régression line analysis of the synergistic effect from the combination of trimethoprime sulfomethoxazole.
Chemotherapy (1971), 16, 229-38.

9 - ELIACHAR E. -

La colistine en sirop dans le traitement des infections à colibacilles entéropathogènes.
Semaine des Hôpitaux de Paris. Ann. Ped. (1972), 48, n° 6, 163-169.

10 - FLEURETTE J., CHASSIGNOL S., MOULIN (Mme A.) -)

Evolution de la sensibilité à six antibiotiques de 1035 souches d'Escherichia Coli entéro-pathogènes isolées au cours de deux périodes : 1961-64 et 1967-68.
Pathologie et biologie (1969), 17, 849-54.

11 - GILES C., SANGSTER G., SMITH J. -

Epidemic gastro-enteritis of infants in Aberdeen during 1947.
Archives of Disease in chilhood (1949), 24, 45-53.

12 - GORDON J.E. -

Dianheal disease of early childhood. Worldwidescope of the problem.
Annals of the New York Academy of Sciences. (1971), 176. 9.

13 - GUERNEZ-RIEUX CH., MAQUET V. -

Infections à Escherichia Coli.
in EMC Mal. Inf. 024 A 10.

14 - HOLZEL A. -

; The prevention and treatment of gastro-enteritis in infancy.
Practiciamer (1970), 204 : 46-54.

15 - HONGRE J.F., FARRIAUX J.P., FONTAINE G. -

Intérêt de l'Eusaprim suspension en pediatrie.
Lille Médical, 3° série (1971), Tome XVI, n° 8, suppl.

16 - IRONSIDE AG., TUXFORD AF., HEYWORTH B. -

A survey of Infantile gastro-enteritis.
British Medical journal, (1970), 3, 20-24.

17 - JACOBS SI. -

Outheak of infantile gastro-enteritis caused by Escherichia Coli 0114.
Archive of Disease in Chilhood (1970), 45, 656-63.

18 - KESSNER DM., SAUGHNESSY HS., GOOGINS S., RASMUSSEN CM., ROSE NS., MARSHALL AL., ANDELMAN SL.? HALL JB., ROSENBLOOM PJ. -

An extensive community outbzeak of diarrhea due to entero-pathogenic Escherichia Coli OIII B_4 I. Epidemiologic studies.
American Journal of hygiene (1962), 76, 27.

19 - KUZENKO S.A. -

Gastro enteritis in infancy.
Postgraduate Medical Journal (1969), 45, 731-5.

20 - LAFOURCADE J., GORIN R. -

Diarrhées aiguës du nourrisson.
In EMC, Ped. 014 N 10.

21 - LAPLANE R. -

Les colibacilles pathogènes dans les infections intestinales de l'enfance.
Les acquisitions médicales récentes. FLAMMARION, Paris 1958.

22 - LEMINOR L. -

Sur les Escherichia Coli isolés au cours de gastro-entérites infantiles.
Nourrisson (1953), 41, 209-231.

23 - LEMINOR L. -

Les entérites bactériennes: état actuel de nos connaissances sur leur étiologie, perspectives d'avenir.
Revue française d'études cliniques et biologiques (1956), 1, 346-354.

24 - LEMINOR S. -

Thèse Paris 1953 (Pharm.)

25 - MARIE J., SALET J., LEMINOR L., ELIACHAR E., PAYET G. -

Les infections du nourrisson à Escherichia Coli de gastro-entérite infantile.
Semaine des Hôpitaux de Paris. Annales de Pédiatrie (1955), 31, 2232-42.

26 - NEIMANN M., PIERSON M., ANDRE (Mme M.), DEIFTS C. -

L'antibiothérapie dans les infections intestinales à Escherichia Coli du nourrisson, à propos de 100 observations.
Annales Médicales de NANCY (1971), X, 283-90.

27 - NELSON JD., WHITAKER J.A. -

Diagnosis of entero pathogenic E. Coli diarrhea by fluorescein-labeled antibodies.
Journal of Pediatrics (1960), 57, 684-88.

28 - NETER, ERWIN -

Enteropathogenic Escherischia Coli enteritis.
Pediatric clinics of North America (1960), 7, 1015.

29 - PECHERE JC., TANCREDE C., TANCREDE D. -

Etude in vitro de l'effet bactéricide de l'association sulfamethoxazole-triméthoprime sur 59 souches microbiennes hospitalières.
Thérapie (1970), XXV, 13-28.

30 - ROGERS KB. -

Epidemic infantile gastro-enteritis today.
Archives of Disease in childhodd (1970), 243, 608-10.

31 - SAUGHNESSEY HJ., LESKO M., DORIGAN F., FORSTER GF., MORRISSEY R.A., KESSNER DM. -

An extensive community outheak of diarrhea due to enteropathogenic E. Coli OIII B_4 II. A comparative study of fluorescent antibody identification and standard bacteriologic methods.
American Journal of Hygiène (1962), 76, 44.

32 - SMITH J. -

Aetiology of Epidemic Infantile gastro-enteritis.
Edinburgh Royal College of Physicians (1955).

33 - SOUTH M.A. -

Enteropathogenic Escherichia Coli disease: new developments and perspectives.
The journal of Pediatrics (1971), 79.

34 - SPENCER IW. et coll. -

The epidemiology of gastro-enteritis in infancy.
South African Medical Journal (1969), 43, 1438-42, 1466-72.